

Substituierte Indole, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel**Patent number:** DE19753522**Publication date:** 1999-06-10**Inventor:****Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)**Classification:****- international:** C07D209/18; C07D209/30; C07D401/04; C07D401/06;
C07D403/04; A61K31/40; C07D521/00; C07D295/04;
C07D233/76**- european:** C07D209/12; C07D209/20; C07D401/12; C07D403/12;
C07D405/12**Application number:** DE19971053522 19971203**Priority number(s):** DE19971053522 19971203**Also published as:** WO9928297 (A)**Report a data error h****Abstract of DE19753522**

The invention relates to novel substituted indoles of general formula (I) in which Ra to Rd are defined as in claim 1. The tautomers, stereoisomers, mixtures and salts of Ra to Rd have valuable properties. The compounds of general formula (I) in which Rb or Rd contains a cyanophenyl group form valuable intermediate products in order to produce the remaining compounds of general formula (I), and the compounds of general formula (I) in which Rb or Rd contain a R1NH-C(=NH)-phenyl group in addition to the tautomers and stereoisomers thereof have valuable pharmacological properties, especially a thromb inhibiting effect which extends the thrombin time and a fibrinogen receptor antagonistic effect.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 197 53 522 A 1

⑲ Aktenzeichen: 197 53 522.4
⑳ Anmeldetag: 3. 12. 97
㉑ Offenlegungstag: 10. 6. 99

⑥ Int. Cl.⁶:
C 07 D 209/18
C 07 D 209/30
C 07 D 401/04
C 07 D 401/06
C 07 D 403/04
A 61 K 31/40
// C07D 521/00,
295/04,233/76

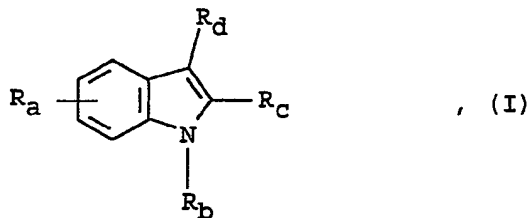
DE 197 53 522 A 1

⑦1 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

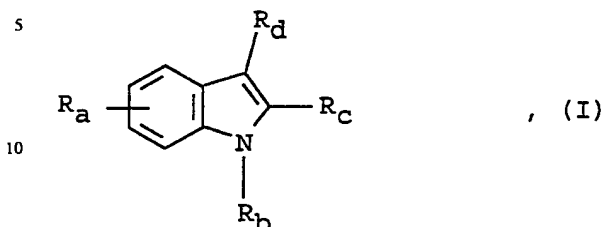
- ⑥4 Substituierte Indole, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
⑥7 Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indole der allgemeinen Formel



in der
R_a bis R_d wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

DE 197 53 522 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Indole der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine Cyanophenylgruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine anti-thrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

25 R_a ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

30 eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

35 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

40 R_d ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste R₃ und R₄ vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,

45 R_5 eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R_6CO- oder R_6SO₂-Gruppe, in der jeweils R_6 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R_4 und R_5 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

50 einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der

A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine

55 -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und

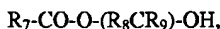
R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe.

60 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkanol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis

10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R₇ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₈ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₉ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R₇CO-O-(R₈CR₉)-O-CO-Gruppe, in der R₇ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind, zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,

R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, und

der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der

A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und

R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

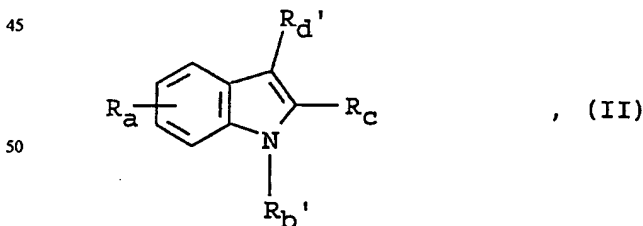
R_a in 5- oder 6-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

- eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,
- 5 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
- 10 R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
- 15 A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
- 20 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo absaltbare Gruppe bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
- Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R_a in 5-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen
- 25 R₃ eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
- 30 R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe und R_d eine R₂-A-Gruppe, in der A eine -COCH₂- oder -COCH₂CH₂-Gruppe und
- 35 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
- Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 40 a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine durch die NH₂-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt:
Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



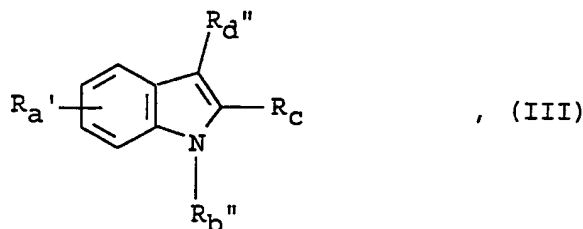
- 55 in der R_a und R_c wie eingangs definiert sind einer der Reste R_b' oder R_d' eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b' oder R_d' eine R₂'-A-Gruppe, in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und
- 60 R₂' eine durch eine Z₁-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, in welcher Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzylalkoxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit Ammoniak oder dessen Salzen.

- 65 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit Ammoniak oder mit einem Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Am-

moniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyano-
verbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in
Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxonium-
salz wie Triäthylxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei
Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwas-
serstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base
wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aryl-
halogenid.

- b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine
Carboxygruppe und/oder R_b oder R_d eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe enthalten:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_c wie eingangs erwähnt definiert ist,

R_a' , R_b'' und R_d'' die für R_a , R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens
einer der Reste R_a , R_b und R_d eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydro-
genolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und/oder R_b oder R_d eine durch Hydrolyse, Behan-
deln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare
Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der
allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine Carboxygruppe und/
oder R_b oder R_d eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe enthalten.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte
Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester,
Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe
übergeführt werden,

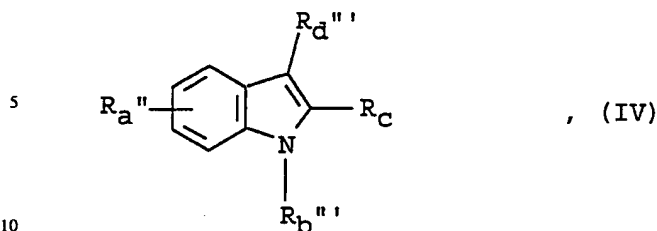
deren Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer
Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und
deren Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxyl-
gruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphor-
säure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithi-
umhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol,
Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperatu-
ren zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktions-
gemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe, so können
diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefel-
säure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylen-
chlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwis-
chen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten
Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Ge-
genwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphos-
phorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40
und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können
diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lö-
sungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid
vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis
5 bar abgespalten werden.

- c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine
der eingangs erwähnten in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_c wie eingangs erwähnt definiert ist,

15 R_a'', R_b''' und R_d''' die für R_a, R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste R_a, R_b und R_d eine Carboxygruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO-R₁₀ (V)

20 in der

R₁₀ der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R₇-CO-O-(R₈CR₉)-Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25 Z₂-R₁₁ (VI)

in der

R₁₁ der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste für eine Carboxylgruppe und Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

30

Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel V, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonyldiethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

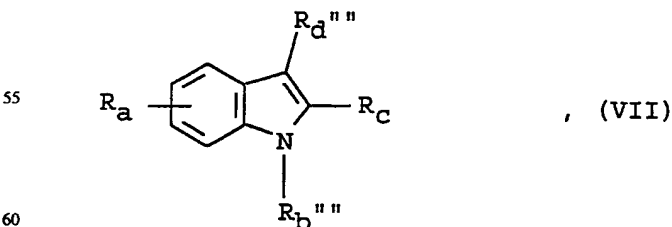
40

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

45

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

50



in der

65 R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, R_b'' und R_d'' die für R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R₂ eine durch eine NH₂-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₃-R₁₂ (VIII)

in der

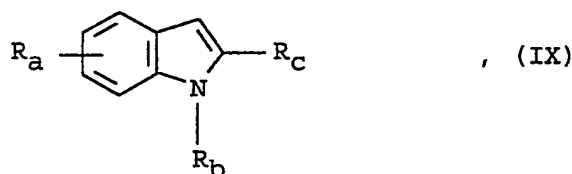
R_{12} einen der bei der Definition des Restes R_2 eingangs erwähnten in vivo-ableitbaren Reste darstellt und Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_2 -A-Gruppe in 3-Stellung steht, R_2 eine Cyanophenylgruppe und A eine n -C₁₋₃-Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n -C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe darstellen, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2 verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_4 -CO-A'- R_2' (X)

in der

R_2' eine Cyanophenylgruppe,

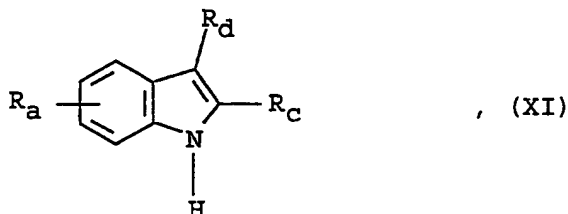
A' eine n -C₂₋₃-Alkylengruppe, eine -CH₂O- oder -CH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2' verknüpft ist, und

Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, bedeuten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Dichlorethan in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumtrichlorid bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_2 -A-Gruppe in 1-Stellung steht und A eine n -C₁₋₃-Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n -C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2 verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

HO-CO-A'- R_2'' (XII)

in der

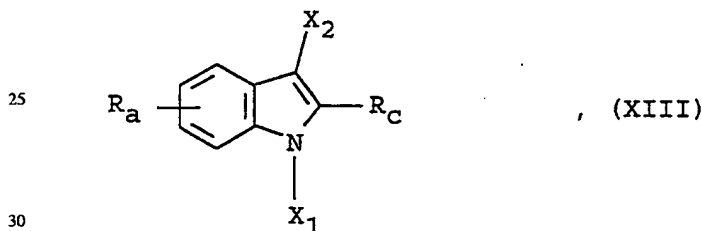
R_2'' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß R_1 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs erwähnt definiert ist oder einen Schutzrest für eine Amidinogruppe darstellt und A' eine n -C₂₋₃-Alkylengruppe, eine -CH₂O- oder -CH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2'' verknüpft ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XII wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

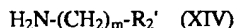
g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R₂-A-Gruppe in 1- oder 3-Stellung steht, R₂ eine Cyanophenylgruppe und A eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂- oder -CONHCH₂CH₂-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste X₁ oder X₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste X₁ oder X₂ eine HOOC-(CH₂)_n-Gruppe, in der n die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



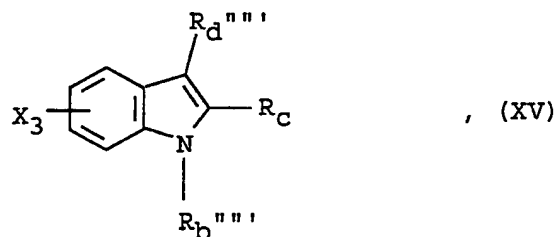
in der

R₂' eine Cyanophenylgruppe und m die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XIII wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe und R₂ eine Cyanophenylgruppe darstellen: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_c wie eingangs erwähnt definiert ist,
 einer der Reste R_b oder R_d eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R_2 -A-Gruppe, in der
 A wie eingangs erwähnt definiert ist und R_2 eine Cyanophenylgruppe darstellt,
 X_3 eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, X_4 ein Wasserstoffatom und Y eine C_{1-3} -Alkyl- oder R_3R_4N -Gruppe oder
 X_3 eine R_4NH -Gruppe, X_4 eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder
 R_6 -Gruppe, wobei R_3 und R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_6 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_3 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und
 Y eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes X_4 auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

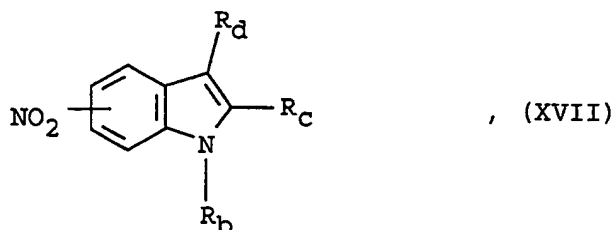
Die Umsetzung einer entsprechenden Säure wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Ester, Isocyanate, Imidazolid oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und gegebenenfalls vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, welche wie vorstehend beschrieben erfolgt, oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe darstellt:
 Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b bis R_d wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Reduktion erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinylstickstoffatom enthält, so kann diese Verbindung mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quarternisiert werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, so kann das Halogenatom in dieser Verbindung mittels Dehalogenierung durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem C₁₋₃-Alkylhalogenid wie Methylbromid oder -jodid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Dehalogenierung erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Tri-tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß einem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol oder Mercaptan in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff oder mit Schwefelwasserstoff und anschließender Alkylierung.

Die hierfür als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen erhält man beispielsweise durch Acylierung eines entsprechend substituierten Indols und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Indols, das am Phenylring entsprechend substituiert ist, mit einem entsprechenden Amin oder durch Acylierung eines bereits durch die Ra-Gruppe entsprechend substituierten Indols.

Eine Ausgangsverbindung, die eine gegebenenfalls monosubstituierte Aminogruppe am Phenylring trägt, erhält man zweckmäßigerweise durch Acylierung eines entsprechenden Nitroindols, anschließende Reduktion und gegebenenfalls anschließende Alkylierung und/oder Arylierung des so erhaltenen Aminoindols.

Die hierfür erforderlichen Indolderivate erhält man nach literaturbekannten Verfahren, z. B. durch Ringschluß eines entsprechenden Acetals oder Dimethylaminovinylens.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine Cyanophenylgruppe enthält, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine $R_1NH-C(=NH)$ -phenylgruppe enthält, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid,

B = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid und

C = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material

Plasma, aus humanem Citratblut

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke, Marburg
Diethylbarbiturat-Puffer, ORWH 60/61, Behring Werke, Marburg
Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt.

Durchführung

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0.080
B	0.048
C	0.051

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen A bis C bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung, von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 \times täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

CDI = N,N'-Carbonyldiimidazol

DMF = Dimethylformamid

DMSO = Dimethylsulfoxid

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-uroniumhexafluorophosphat

THF = Tetrahydrofuran.

Beispiel 1

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amidhydrochlorid

a) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester

In 200 ml DMSO werden 25 g (143 mMol) Indol-5-carbonsäuremethylester gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten portionsweise mit 16.8 g (150 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Dabei steigt die Innentemperatur auf ca. 30°C. Man rührt anschließend noch 1 Stunde. Die Reaktionslösung färbt sich grün. Danach werden innerhalb von 15 Minuten 22.7 g (10 ml, 160 mMol) Methyljodid zutropft, wobei die Innentemperatur durch Kühlung auf 20°C gehalten wird. Es wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei hellt sich die Farbe auf. Man gießt in 1.2 l Eiswasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 60°C. Ausbeute: 26.9 g (99% der Theorie), Schmelzpunkt: 111–113°C.

b) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid

Man löst 300 g (2.29 Mol) 4-Cyanobenzaldehyd in 560 ml Pyridin und gibt nacheinander 285 g (2.74 Mol) Malonsäure und 19.5 g (22.6 ml, 0.23 Mol) Piperidin zu. Dabei steigt die Innentemperatur auf 40°C, und es bildet sich eine klare Lösung. Nach 30 Minuten Rühren wird noch 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dabei fällt das Reaktionsprodukt aus. Anschließend wird auf 40°C abgekühlt und auf eine Lösung von 560 ml konz. Salzsäure in 3 l Eiswasser gegossen. Nach 20 Minuten Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 1 l Wasser gewaschen. Ausbeute: 376 g (95% der Theorie), Schmelzpunkt: 260–268°C.

Dieses Rohprodukt wird in 5.4 l 1N Kaliumkarbonat-Lösung gegeben und mit 120 g 5%igem Palladium/Kohle versetzt. Man hydriert 40 Minuten bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar, neutralisiert mit 500 ml konzentrierter Salzsäure und abgesaugt.

Ausbeute: 291 g (74% der Theorie),
Schmelzpunkt: 134–144°C.

3.3 g (10 mMol) der erhaltenen Carbonsäure werden in 100 ml Chloroform suspendiert und mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid versetzt. Man gibt 2 Tropfen DMF zu und erhitzt 4.5 Stunden zum Rückfluß. Dabei bildet sich eine klare Lösung. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verrührt den Rückstand mit Ether und saugt ab.

Ausbeute: 3.47 g (99% der Theorie).

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäuremethylester

In 150 ml 1,2-Dichlormethan werden 22.7 g (0.17 Mol) Aluminiumtrichlorid suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 29 g (0.15 Mol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid versetzt, so daß die Innentemperatur 6°C nicht übersteigt. Man rührt eine Stunde unter Eiskühlung, wobei sich eine klare Lösung bildet. Anschließend werden unter Eiskühlung portionsweise 26.9 g (0.142 Mol) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester zugesetzt. Man rührt und läßt dabei die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 3 Stunden bildet sich ein Niederschlag, und es werden zum besseren Rühren 100 ml 1,2-Dichlorethan zugesetzt. Nach weiteren 17 Stunden Rühren wird die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit zerstoßenem Eis versetzt. Danach wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird mit Ethanol verrührt und abgesaugt. Der Feststoff wird mit Essigester erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen, anschließend abgesaugt und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 30.4 g (62% der Theorie),
Schmelzpunkt: 182–183°C.

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid

25.1 g (72.5 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-indol-5-carbonsäuremethylester werden in 800 ml Acetonitril suspendiert und mit 40 g (28.5 ml, 0.20 Mol) Iodtrimethylsilan versetzt. Unter Lichtausschluß wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Man entfernt ca. 500 ml Lösungsmittel im Vakuum, setzt 1 l Essigester und 10 ml Wasser zu und extrahiert mit insgesamt 1 l 0.5N Natronlauge. Die wäßrige Phase wird mit Essigester gewaschen und anschließend mit 6N Salzsäure angesäuert. Der dabei entstandenen Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, wenig kaltem Ethanol und Aceton nachgewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 21 g (87% der Theorie).

3.3 g (10 mMol) der so erhaltenen 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure werden in 100 ml Chloroform mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid und 2 Tropfen DMF 4.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, verrührt den Rückstand mit Ether und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 3.47 g (99% der Theorie).

e) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

In 250 ml THF werden bei –12°C 15.8 g (21.3 ml, 0.15 Mol) frisch kondensiertes Ethylamin gelöst. Unter Rühren werden 25 g (16.3 ml, 0.15 Mol) Bromessigsäureethylester zutropft. Man läßt die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel (Essigester/Methanol = 19 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene gelbe Öl wird in Ether gelöst und unter Rühren mit etherischer Salzsäure angesäuert. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 14.0 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 134–137°C

$C_6H_{13}NO_2 \times HCl$ (167.64)

Berechnet:

C 42.99; H 8.42; N 8.36; Cl 21.15;

Gefunden:

C 42.97; H 8.35; N 8.54; Cl 21.12.

f) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid

Bei Raumtemperatur werden 1.05 g (3.00 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid gelöst in 15 ml Dichlormethan zu einer Lösung von 500 mg (3.6 mMol) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid und 1.2 g (1.7 ml, 12 mMol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan getropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen und mit Wasser, 0.2N Salzsäure und nochmals Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 1 : 9) chromatographiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (52% der Theorie),

Schmelzpunkt: 154–156°C

$C_{26}H_{27}N_3O_4$ (445.52)

Berechnet:

C 70.10; H 6.11; N 9.43;

Gefunden:

C 69.86; H 6.14; N 9.37.

- 5 g) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

Bei -5°C wird in 25 ml Ethanol Chlorwasserstoff-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Man gibt unter Rühren 680 mg (1.53 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid zu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 30 ml absolutem Ethanol aufgenommen. Es werden 1.5 g fein gemörstertes Ammoniumkarbonat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 8 : 2) chromatographiert. Der so erhaltene Schaum wird mit Ether verrührt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

- 10 Ausbeute: 540 mg (68% der Theorie),
 15 Schmelzpunkt: $145-160^{\circ}\text{C}$
 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (462.55)
 Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 463$
 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ (526.04)
 Berechnet:
 20 C 59.37; H 6.51; N 10.65;
 Gefunden:
 C 59.45; H 6.32; N 10.60.

Beispiel 2

- 25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

In 10 ml Ethanol werden 368 mg (0.70 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid gelöst und 2.1 ml 1N Natronlauge zugesetzt. Man rührt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt mit Wasser auf ein Volumen von 40 ml. Danach wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 7.2 eingestellt. Das so gefällte Produkt wird abgesaugt, nochmals in Dioxan suspendiert und mit 0.1N Salzsäure versetzt bis eine klare Lösung entsteht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

- 35 Ausbeute: 270 mg (80% der Theorie),
 Schmelzpunkt: $135-140^{\circ}\text{C}$
 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (434.50)
 Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435$.

Beispiel 3

- 40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

- Ausbeute: 71% der Theorie,
 Schmelzpunkt: $150-160^{\circ}\text{C}$
 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ (476.58)
 50 Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 477$
 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (531.06)
 Berechnet:
 C 61.07; H 6.64; N 10.55;
 Gefunden:
 55 C 60.75; H 6.53; N 10.65.

Beispiel 4

- 60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

- Ausbeute: 77% der Theorie,
 65 Schmelzpunkt: $236-239^{\circ}\text{C}$ (Zers.)
 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (448.53)
 Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449$
 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (503.00)

Berechnet:
C 59.70; H 6.21; N 11.14; Cl 7.05;
Gefunden:
C 59.74; H 6.35; N 11.10; Cl 7.10.

Beispiel 5

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid

1.9 g (4.1 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid (hergestellt analog Beispiel 1) werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.3 ml 1N Natronlauge versetzt. Man rührt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend mit 1N Salzsäure. Man setzt Wasser zu, rührt über Nacht, kühlt dann mit Eis und saugt den Niederschlag ab.

Ausbeute: 1.7 g (96% der Theorie),
Schmelzpunkt: 173–175°C.

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid

In 50 ml THF werden 1.7 g (3.9 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid gelöst und unter Rühren mit 0.87 g (0.95 ml, 8.6 mMol) N-Methylmorpholin versetzt. Man kühlt auf –30°C ab, tropft 0.62 ml (4.6 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu und rührt bei Raumtemperatur 45 Minuten. Anschließend werden bei –30°C 0.6 g (4.3 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid zugegeben und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Wasser auf und extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 1.1 g (55% der Theorie),
Schmelzpunkt: 121–123°C
 $C_{29}H_{32}N_4O_5$ (516.60)
Massenspektrum: $M^+ = 516$.

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 69% der Theorie,
Schmelzpunkt: 136–138°C
 $C_{29}H_{35}N_5O_5$ (533.63)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 6

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 63% der Theorie,
Schmelzpunkt: 198–200°C
 $C_{27}H_{31}N_5O_5$ (505.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$.

Beispiel 7

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: 242–249°C (Zers.)
 $C_{28}H_{34}N_4O_4$ (490.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$
 $C_{28}H_{34}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (545.09)

Berechnet:
C 61.70; H 6.84; N 10.28;
Gefunden:
C 61.98; H 6.60; N 10.47.

5

Beispiel 8

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: 240–241°C (Zers.)

15

$C_{26}H_{30}N_4O_4$ (462.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$
 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (517.03)

Berechnet:
C 60.40; H 6.43; N 10.84; Cl 6.86;

20

Gefunden:
C 60.30; H 6.58; N 10.58; Cl 6.85.

Beispiel 9

25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

30

Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 120–130°C
 $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 505$
 $C_{29}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (559.12)

35

Berechnet:
C 62.30; H 7.03; N 10.02;
Gefunden:
C 62.30; H 6.89; N 10.17.

40

Beispiel 10

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 247–248°C (Zers.)

50

$C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 11

55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

60

Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 183–187°C
 $C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 12

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 81% der Theorie,

Schmelzpunkt: 206–209°C (Zers.)

$C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

$C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (512.01)

Berechnet:

C 58.65; H 6.30; N 10.94;

Gefunden:

15

C 58.85; H 6.22; N 10.62.

Beispiel 13

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

20

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 72% der Theorie,

25

Schmelzpunkt: 140–160°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 475$

$C_{27}H_{30}N_4O_4$ (474.57)

$C_{27}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (538.05)

Berechnet:

30

C 60.27; H 6.37; N 10.41;

Gefunden:

C 60.30; H 6.49; N 10.43.

Beispiel 14

35

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid.

40

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 278–280°C

$C_{25}H_{26}N_4O_4$ (446.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

45

Beispiel 15

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63% der Theorie,

55

Schmelzpunkt: 170–200°C (Sinterung)

$C_{30}H_{36}N_4O_4$ (516.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 517$

$C_{30}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times 2 H_2O$ (589.14)

Berechnet:

60

C 61.16; H 7.01; N 9.51;

Gefunden:

C 61.18; H 6.95; N 9.46.

65

Beispiel 16

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: 245–247°C (Zers.)

10 $C_{28}H_{32}N_4O_4$ (488.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$

$C_{28}H_{32}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (552.08)

Berechnet:

C 60.92; H 6.57; N 10.15;

15 Gefunden:

C 61.00; H 6.62; N 10.01.

Beispiel 17

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 67% der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 215–220°C

$C_{24}H_{26}N_4O_2$ (402.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 403$

$C_{24}H_{26}N_4O_2 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (465.99)

Berechnet:

30 C 61.86; H 6.49; N 12.02;

Gefunden:

C 61.41; H 6.34; N 11.72.

Beispiel 18

35

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40 Ausbeute: 59% der Theorie,

Schmelzpunkt: 147–150°C

$C_{28}H_{35}N_5O_4$ (505.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

45

Beispiel 19

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid.

Ausbeute: 68% der Theorie,

Schmelzpunkt: 210–220°C

55 $C_{26}H_{31}N_5O_4$ (477.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$.

Beispiel 20

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 61% der Theorie,

65 Schmelzpunkt: 219–225°C

$C_{26}H_{24}N_4O_2$ (424.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 425$.

Beispiel 21

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

1.4 g (2.84 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid werden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 850 mg (1.2 ml, 8.5 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden ca. 2 g Schwefelwasserstoff-Gas eingeleitet. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, leitet dann Stickstoff durch die Lösung und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.45 g Feststoff, der in 50 ml Aceton suspendiert und mit 4 g (28 mMol) Methyljodid über Nacht gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.95 g schaumiges Produkt. Dieses wird in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und 20 ml Dichlormethan suspendiert und mit 1.3 g (17 mMol) Ammoniumacetat versetzt. Man rührt über Nacht, erhitzt anschließend noch 8 Stunden auf 40°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 17 : 3). Das so erhaltene Produkt wird mit Ether verrührt.

Ausbeute: 1.3 g (69% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 148–155°C (Zers.)
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$.

Beispiel 22

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid in Dioxan.

Ausbeute: 92% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 247–249°C (Zers.)
 $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$.

Beispiel 23

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 54% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 140–150°C
 $C_{31}H_{32}N_4O_4$ (524.63)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 525$.

Beispiel 24

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid mit Natronlauge und verdünnter Salzsäure.

Ausbeute: 73% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 277–279°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}N_4O_4$ (496.58)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 497$
 $C_{29}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (551.05)
 Berechnet:
 C 63.21; H 5.67; N 10.17; Cl 6.43;
 Gefunden:
 C 63.18; H 5.62; N 10.19; Cl 6.56.

Beispiel 25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbo-

DE 197 53 522 A 1

nylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 56% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200–205°C (Zers.)

$C_{33}H_{31}N_5O_4$ (561.65)

5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 562$.

Beispiel 26

10 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid-dihydrochlorid¹²

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid-hydroiodid mit Natronlauge und anschließendes Behandeln mit verdünnter Salzsäure.

15 Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 190–195°C (Zers.)

$C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 27

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

25 a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid

In einer Schutzgasatmosphäre werden analog Beispiel 1f 1.4 g (4.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 880 mg (0.63 ml, 4.4 mMol) Iodtrimethylsilan versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in 10 ml Dichlormethan auf und gibt 30 die so erhaltene Lösung unter Eiskühlung zu einer Lösung von 540 mg (3.0 mMol) N-(2-Pyridyl)-glycinethylester und 1.55 g (2.1 ml, 12 mMol) Ethyl-diisopropylamin in 10 ml Dichlormethan. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Essigester = 3 : 1) und mit Essigester verrieben.

Ausbeute: 940 mg (48% der Theorie),

35 Schmelzpunkt: 181–182°C

$C_{29}H_{26}N_4O_4$ (494.55)

Berechnet:

C 70.43; H 5.30; N 10.93;

Gefunden:

40 C 70.06; H 5.36; N 11.16.

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: 155–160°C

$C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)

50 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$

$C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (575.07)

Berechnet:

C 60.57; H 5.78; N 12.18;

Gefunden:

55 C 60.83; H 5.70; N 11.95.

Beispiel 28

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 73% der Theorie,

65 Schmelzpunkt: 190–200°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 29

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-methoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Umesterung.

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 135–140°C

$C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

Beispiel 30

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 71% der Theorie,

20

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 31

25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

30

Ausbeute: 35% der Theorie,

Schmelzpunkt: 50–55°C

$C_{31}H_{33}N_5O_4$ (539.64)

35

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 540$.

Beispiel 32

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

40

250 mg (0.36 ml) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydroiodid werden in 6 ml 6N Salzsäure 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Unlöslichen ab, befreit das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum, und kristallisiert den Rückstand aus Aceton.

Ausbeute: 120 mg (59% der Theorie),

45

Schmelzpunkt: 225–228°C

$C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

Beispiel 33

50

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

55

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–170°C (sintert ab 145°C)

$C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$

60

$C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl \times 2 H_2O$ (584.08)

Berechnet:

C 59.64; H 5.87; N 11.99;

Gefunden:

C 59.45; H 5.78; N 11.73.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 34

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 67% der Theorie,

Schmelzpunkt: 208–210°C

10 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$

$C_{27}H_{25}N_5O_4 \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$ (565.47)

Berechnet:

C 57.35; H 4.99; N 12.39;

15 Gefunden:

C 57.30; H 5.24; N 12.10.

Beispiel 35

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

25 Ausbeute: 53% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200–205°C (sintert ab 150°C)

$C_{28}H_{28}N_6O_4$ (512.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

Beispiel 36

30

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

35 Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61% der Theorie,

Schmelzpunkt: 145–150°C (sintert ab 130°C)

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

40 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 37

45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonyl-ethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonyl-ethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 43% der Theorie,

50 Schmelzpunkt: 180–185°C (Zers.)

$C_{31}H_{34}N_6O_4$ (554.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 555$.

Beispiel 38

55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid

60 Hergestellt analog Beispiel 32 durch saure Hydrolyse von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonyl-ethyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid-hydroiodid mit 6N Salzsäure.

Ausbeute: 33% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200–210°C (Zers.)

$C_{27}H_{26}N_6O_4$ (498.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 39

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid-hydroiodid

5

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 34% der Theorie,

Schmelzpunkt: 58–60°C

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 40

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidin)-amid-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidinyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat als untrennbares 1 : 1-Gemisch von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäureethylester und der Titelverbindung.

20

Ausbeute: 64% der Theorie,

Schmelzpunkt: 160–170°C

$C_{28}H_{28}N_6O_4$ (512.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

25

Beispiel 41

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

$C_{26}H_{24}N_6O_4$ (484.52)

35

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$.

Beispiel 42

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydroiodid

40

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 29% der Theorie,

45

Schmelzpunkt: 140–155°C (Sinterung)

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 43

50

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydroiodid.

55

Ausbeute: 52% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 165°C Zers.

$C_{27}H_{26}N_6O_4$ (498.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

60

Beispiel 44

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 76% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 96–98°C
 $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$.

5

Beispiel 45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 47% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 249–251°C

15

$C_{23}H_{24}N_4O_4$ (420.47)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$.

Beispiel 46

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

a) 1-Trifluoracetyldolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

25 Zu einer Lösung von 6.0 g (50 mMol) Indolin in 30 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 8.4 ml (12.6 g, 60 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur, wäscht die Reaktionslösung mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird bei 0–4°C portionsweise innerhalb 25 Minuten zu 6.9 ml (12.1 g, 104 mMol) Chlorsulfonsäure gegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0°C, anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 70°C. Die zähe Reaktionslösung wird auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Nach weiterer rascher chromatischer Reinigung an Kieselgel wird das erhaltene Produkt in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4.4 g (21 mMol) N-(4-Chlorphenyl)-glycinethylester versetzt. Man erhitzt 2 Stunden auf 100°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und setzt Wasser und verdünnter Salzsäure zu. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur weiteren Reinigung an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7 : 3) chromatographiert.

35

Ausbeute: 7.2 g (29% der Theorie).

b) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid

40 7.1 g (15 mMol) 1-Trifluoracetyldolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid wird in einer Mischung aus 220 ml Dioxan und 220 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 60 ml 1N Natronlauge über Nacht gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in Dichlormethan und wenig Methanol auf. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 40 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 4.5 g (20 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon versetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur, saugt anschließend vom Unlöslichen ab, engt das Filtrat bis zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol = 100 : 0 bis 92 : 8).

45

Ausbeute: 1.8 g (33% der Theorie).

c) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

50

Zu einer Lösung von 0.6 g (1.6 mMol) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid in 10 ml DMSO werden unter Stickstoff bei Raumtemperatur 140 mg (3.2 mMol) Natriumhydrid gegeben und 1.5 Stunden gerührt. Man gibt 2 ml (3 g, 22 mMol) Methyljodid zu und rührt noch 1.5 Stunden. Danach wird auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, bis zur Trockene eingeeengt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Toluol/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.

55

Ausbeute: 430 mg (69% der Theorie).

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

60

Analog Beispiel 1c werden 900 mg (2.3 mMol) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid einer Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid unterworfen.
 Ausbeute: 540 mg (44% der Theorie).

e) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

65

Analog Beispiel 1g werden 250 mg (0.46 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid mit etherischer Salzsäure und anschließend mit Ammoniumkarbonat

umgesetzt.

Ausbeute: 0.160 mg (58% der Theorie),

Schmelzpunkt: 132–134°C

$C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$ (581.10)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 583, 581$.

5

Beispiel 47

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)

15

$C_{27}H_{25}ClN_4O_5S$ (553.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 555, 553$.

Beispiel 48

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-phenyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

20

0.11 g (0.18 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethylamid-hydrochlorid werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 0.11 g Palladium/Kohle (10%ig) sowie 0.3 ml (1.9 mMol) Triethylamin versetzt. Man hydriert die Reaktionslösung im Parr-Schüttler 5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, gibt 6.3 ml 1N Salzsäure zu, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt mit Wasser und trocknet.

25

Ausbeute: 60 mg (60% der Theorie), $C_{27}H_{26}N_4O_5S$ (518.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$.

30

Beispiel 49

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

a) 1-Methyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 50 g (0.31 Mol) 5-Nitroindol in 500 ml DMF werden bei Raumtemperatur 56 g (0.50 Mol) Kalium-tert.butylat gegeben. Man rührt 30 Minuten und tropft anschließend bei 5°C eine Lösung von 37.7 ml (85 g, 0.60 Mol) Methyljodid in 50 ml DMF zu. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und noch 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Danach werden nochmals 14 g (0.12 Mol) Kalium-tert.butylat zugegeben und 9.5 ml (0.15 Mol) Methyljodid. Nach 20 Stunden rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verrieben. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt bis zur Trockene ein und verreibt mit Ether.

40

Ausbeute: 50 g (92% der Theorie),

45

Schmelzpunkt: 169°C.

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.

50

Ausbeute: 71% der Theorie,

Schmelzpunkt: 237°C.

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

55

Hergestellt analog Beispiel 48 durch katalytische Hydrierung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol in DMF.

Ausbeute: 95% der Theorie,

Schmelzpunkt: 228–230°C (Zers.).

60

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 5.0 g (16 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin in 30 ml DMF werden 4.4 ml (3.2 g, 25 mMol) Ethyldiisopropylamin und 2.3 ml (4.1 g, 19 mMol) Iodessigsäureethylester gegeben. Man rührt bei 100°C über Nacht, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) und verreibt den nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.

65

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 5.9 g (92% der Theorie),
Schmelzpunkt: 127°C.

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin

5 Zu einer Lösung von 0.70 g (1.8 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin und 0.55 ml (0.40 g, 4.0 mMol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan werden 0.22 ml (0.22 g, 1.9 mMol) Valerylchlorid zugetropft. Man erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) und verreibt den nach erneutem Entfernen
10 des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.
Ausbeute: 0.65 g (77% der Theorie),
Schmelzpunkt: 130–132°C.

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

15 Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)
20 $C_{28}H_{34}N_4O_4$ (490.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$.

Beispiel 50

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 70% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: 226–228°C (Zers.)
 $C_{26}H_{30}N_4O_4$ (462.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$.

Beispiel 51

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 68% der Theorie,
40 $C_{30}H_{36}N_4O_4$ (516.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 517$.

Beispiel 52

45 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 95% der Theorie,
50 $C_{28}H_{32}N_4O_4$ (488.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$.

Beispiel 53

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: 164°C (Zers.)
60 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 54

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 5
Ausbeute: 98% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 280°C
 $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$. 10

Beispiel 55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 115°C (Zers.) 20
 $C_{31}H_{32}N_4O_5$ (540.63)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 541$. 20

Beispiel 56

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 25

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 30
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 228°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}N_4O_5$ (512.57)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$. 35

Beispiel 57

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 40

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 71% der Theorie,
Schmelzpunkt: 172°C (Zers.) 45
 $C_{34}H_{32}N_4O_4$ (560.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$. 45

Beispiel 58

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 55
Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 236–238°C (Zers.)
 $C_{32}H_{28}N_4O_4$ (532.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533$. 55

Beispiel 59

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 60

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 65
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 140°C (Zers.)
 $C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 501$.

Beispiel 60

5 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

10 Schmelzpunkt: $> 278^\circ\text{C}$

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ (472.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 473$.

Beispiel 61

15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

25

Beispiel 62

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: $> 275^\circ\text{C}$

35 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ (483.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

Beispiel 63

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

45 Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 116°C (Zers.)

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

50

Beispiel 64

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

55 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: 268°C (Zers.)

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ (483.53)

60 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 65

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 2.0 g (6.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) und 0.76 ml (0.7 g, 7.0 mMol) Acrylsäureethylester in 15 ml Eisessig werden 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und an Kieselgel (Dichlormethan/Eisessigester = 17 : 3) chromatographiert. Ausbeute: 0.5 g (19% der Theorie).

10

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin

15

Hergestellt analog Beispiel 49e aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-5-indolamin und Nicotinsäurechlorid. Ausbeute: 88% der Theorie (schaumiges Produkt).

20

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. Ausbeute: 91% der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C (Zers.) $C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

25

30

Beispiel 66

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. Ausbeute: 88% der Theorie, Schmelzpunkt: 200°C (Zers.) $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

40

Beispiel 67

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. Ausbeute: 83% der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C (Zers.) $C_{27}H_{27}N_5O_4S$ (517.61) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 518$.

50

Beispiel 68

55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. Ausbeute: 92% der Theorie, Schmelzpunkt: > 280°C $C_{25}H_{23}N_5O_4S$ (489.56) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$.

60

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 69

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)

10 $C_{33}H_{31}N_5O_4$ (561.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 562$.

Beispiel 70

15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

20 Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)
 $C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 71

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid

30 Hergestellt analog Beispielen 49 und 21 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)
35 $C_{34}H_{32}N_6O_5$ (604.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 605$.

Beispiel 72

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid

Eine Lösung von 0.4 g (0.5 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid in 5 ml Methanol und 5 ml Dioxan werden mit
45 3.2 ml 1N Natronlauge versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, trocknet den Rückstand im Vakuum über Kaliumhydroxid verreibt mit Ethanol und Dichlormethan.

Ausbeute: 0.33 g (96% der Theorie),
Schmelzpunkt: 90°C (Zers.)
 $C_{33}H_{30}N_6O_5$ (590.64)
50 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591$.

Beispiel 73

1-{3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

55

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 0.90 g (2.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49d) und 0.26 ml (0.29 g, 2.4 mMol) Phenylisocyanat in 30 ml Dichlormethan werden über Nacht zum
60 Rückfluß erhitzt. Man gibt nochmals 0.15 ml (1.4 mMol) Phenylisocyanat zu und erhitzt weitere 3 Stunden zum Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7 : 3) chromatographiert.

Ausbeute: 0.80 g (68% der Theorie),
Schmelzpunkt: 78°C.

65

b) 1-{3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-

phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 62% der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3$ (479.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 480$.

5

Beispiel 74

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 1-{3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 190°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

15

Beispiel 75

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

20

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 1.7 g (5.6 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) in 50 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 0.9 g (5.8 mMol) Butansulfonsäurechlorid gegeben. Anschließend erhitzt man 1 Stunde auf 110°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und zügig mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben.

25

Ausbeute: 2.0 g (84% der Theorie),

$C_{23}H_{25}N_3O_3S$ (423.53)

Schmelzpunkt: 184°C

Berechnet:

C 65.22; H 5.94; N 9.92;

Gefunden:

C 64.95; H 6.06; N 9.79.

30

35

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C (Zers.)

$C_{23}H_{28}N_4O_3S$ (440.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 441$.

45

Beispiel 76

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

50

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 1.4 g (3.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 75a) in 25 ml DMF werden bei Raumtemperatur 0.39 g (3.5 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben und 1 Stunde gerührt. Anschließend tropft man 0.39 ml (0.59 g, 3.5 mMol) Bromessigsäureethylester zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1).

55

Ausbeute: 1.3 g (77% der Theorie),

$C_{27}H_{31}N_3O_5S$ (509.63)

Schmelzpunkt: 144°C

Berechnet:

C 63.63; H 6.13; N 8.24;

Gefunden:

C 63.53; H 6.25; N 8.05.

60

65

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycar-

DE 197 53 522 A 1

bonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)

$C_{27}H_{34}N_4O_5S$ (526.66)

5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 77

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 186–188°C (Zers.)

15 $C_{25}H_{30}N_4O_5S$ (498.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$

$C_{25}H_{30}N_4O_5S \times HCl$ (535.07)

Berechnet:

C 56.11; H 5.83; N 10.47;

20 Gefunden:

C 56.33; H 5.97; N 10.44.

Beispiel 78

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 30% der Theorie,

30 Schmelzpunkt: > 120°C (Zers.)

$C_{26}H_{26}N_4O_3S$ (474.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 475$.

Beispiel 79

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispielen 76 und 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

40 Ausbeute: 51% der Theorie,

Schmelzpunkt: 226°C (Zers.)

$C_{30}H_{32}N_4O_5S$ (560.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$.

Beispiel 80

45 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

50 Ausbeute: 97% der Theorie,

Schmelzpunkt: 277°C (Zers.)

$C_{28}H_{28}N_4O_5S$ (532.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533$.

55

Beispiel 81

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

60 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 275°C

$C_{25}H_{24}N_4O_3S$ (460.56)

65 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 461$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 82

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C₂₉H₃₀N₄O₅S (546.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 547. 10

Beispiel 83

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 95% der Theorie,

Schmelzpunkt: 276–278°C (Zers.)

C₂₇H₂₆N₄O₅S (518.60) 20

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 519.

Beispiel 84

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 25

a) 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonsäurechlorid

Zu 3.3 ml (5.8 g, 50 mMol) Chlorsulfonsäure werden portionsweise bei Raumtemperatur unter Rühren 1 g (5.0 mMol) 4-Chlorphenoxyessigsäuremethylester gegeben. Danach wird 10 Minuten auf 70°C erhitzt. Anschließend gießt man auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. 30

Ausbeute: 1.3 g (87% der Theorie; öliges Produkt, das beim Reiben kristallisiert).

b) N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 35

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 66% der Theorie, 40

Schmelzpunkt: 224–225°C.

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 45

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 180°C (Zers.)

C₂₈H₂₇ClN₄O₆S (583.07) 50

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 585, 583.

Beispiel 85

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 55

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 88% der Theorie, 60

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

C₂₇H₂₅ClN₄O₆S (569.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 571, 569. 65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 86

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 48% der Theorie,
Schmelzpunkt: 244°C (Zers.)
 $C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_3S$ (529.45)
10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533, 531, 529$.

Beispiel 87

15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

- Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 58% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}Cl_2N_4O_5S$ (615.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 619, 617, 615$.

Beispiel 88

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 95% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: > 272°C
 $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5S$ (587.49)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591, 589, 587$.

Beispiel 89

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 192°C (Zers.)
 $C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_3S$ (544.47)
45 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548, 546, 544$.

Beispiel 90

50 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

- Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 52% der Theorie,
55 Schmelzpunkt: 220°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}Cl_2N_5O_5S$ (630.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 634, 632, 630$.

Beispiel 91

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 74% der Theorie,
65 Schmelzpunkt: > 270°C
 $C_{27}H_{25}Cl_2N_5O_5S$ (602.50)

DE 197 53 522 A 1

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606, 604, 602$.

Beispiel 92

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 5

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Sulfonamidspaltung.

Ausbeute: 50% der Theorie, 10

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ (406.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$.

Beispiel 93

15

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 20

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

$C_{21}H_{22}N_4O_3$ (378.44)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 379$.

25

Beispiel 94

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat. 30

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C (Zers.)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$ (502.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 503$.

35

Beispiel 95

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 40

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.) 45

$C_{32}H_{36}N_4O_5S$ (588.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 589$.

Beispiel 96

50

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid. 55

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 270°C

$C_{30}H_{32}N_4O_5S$ (560.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$.

60

Beispiel 97

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 65

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61% der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)
 $C_{33}H_{32}N_4O_5S$ (596.71)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 597$.

5

Beispiel 98

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
 Ausbeute: 99% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 275°C
 $C_{31}H_{28}N_4O_5S$ (568.66)
 15 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 569$.

Beispiel 99

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 80% der Theorie,
 25 Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)
 $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ (547.64)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$.

Beispiel 100

30 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
 Ausbeute: 82% der Theorie,
 35 Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)
 $C_{26}H_{25}N_5O_5S$ (519.58)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$.

40

Beispiel 101

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 45 Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 99% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)
 50 $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

Beispiel 102

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
 Ausbeute: 73% der Theorie,
 60 Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)
 $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569.64)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 103

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

$C_{30}H_{29}N_5O_5S_2$ (603.72)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 604$.

Beispiel 104

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

20

Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$ (575.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 576$.

Beispiel 105

25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

30

Ausbeute: 54% der Theorie,

Schmelzpunkt: 191°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3S$ (511.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

35

Beispiel 106

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 42% der Theorie,

Schmelzpunkt: 92°C (Zers.)

$C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

45

Beispiel 107

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin.

Ausbeute: 98% der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)

55

$C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

Beispiel 108

60

3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 0.50 g (0.79 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und 0.19 g (1.75 mMol) Natriumkarbonat in 10 ml THF und 10 ml Wasser werden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren 0.07 ml (87 mg, 0.92 mMol) Chlorameisensäuremethylester getropft. Man führt 24 Stunden und filtriert vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und über Kieselgel (Essigester) filtriert.

65

Ausbeute: 0.45 g (87% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)
 $C_{34}H_{33}N_5O_7S$ (655.74)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 656$.

5

Beispiel 109

3-[3-[4-(N-Benzoyloxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

10

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und Chlorameisensäurebenzylester.

Ausbeute: 78% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 112°C (Zers.)

15

$C_{40}H_{37}N_5O_7S$ (731.83)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 732$.

Beispiel 110

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

25

Zu einer Lösung von 0.55 g (1.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin in 20 ml DMF werden 0.25 g (1.4 mMol) CDI gegeben und 30 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 0.15 g (1.1 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid und 0.17 ml (0.12 g, 1.2 mMol) Triethylamin in 5 ml DMF zu und erhitzt 20 Stunden auf 60°C. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Eiswasser mit wenig 1N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.

30

Ausbeute: 0.45 g (71% der Theorie; öliges Produkt).

35

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

40

Ausbeute: 61% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)
 $C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

45

Beispiel 111

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 83% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)
 $C_{32}H_{30}N_6O_6S$ (626.70)

55

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 627$.

Beispiel 112

60 3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 29% der Theorie,

65

$C_{35}H_{34}N_6O_8S$ (698.76)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 699$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 113

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

5

a) Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid

Zu einer Lösung von 2.0 g (10 mMol) Iminodiessigsäuredimethylester-hydrochlorid und 2 ml (1.5 g, 15 mMol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 1 ml (1.9 g, 12 mMol) Bromessigsäurechlorid zugetropft. Man gießt auf Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.
Ausbeute: 1.4 g (50% der Theorie; schwach gelbes Öl).

10

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

15

Hergestellt als öliges Produkt analog Beispiel 76a aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid.
Ausbeute: 43% der Theorie,

20

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

25

Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: 212°C (Zers.)

$C_{36}H_{36}N_8O_8S$ (712.79)

30

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 713$.

Beispiel 114

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(hydroxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von N-[Bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-3-[3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat.

Ausbeute: 83% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

40

$C_{34}H_{32}N_8O_8S$ (684.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 685$.

Beispiel 115

45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 113 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

50

Ausbeute: 83% der Theorie,
Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)

$C_{34}H_{34}N_8O_6S$ (654.75)

55

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

Beispiel 116

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 85% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

65

$C_{33}H_{32}N_8O_6S$ (640.72).

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 117

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

5

Hergestellt analog Beispiel 113 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 51% der Theorie,

10 $C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

Beispiel 118

15

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methylamino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

20

Ausbeute: 73% der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

$C_{33}H_{32}N_6O_6S$ (640.72)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 641$.

25

Beispiel 119

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 65 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 73% der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

35

$C_{33}H_{33}N_5O_5S$ (611.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 612$.

Beispiel 120

40

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin.

45

Ausbeute: 87% der Theorie,

Schmelzpunkt: 284°C

$C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

50

Beispiel 121

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 62% der Theorie,

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

$C_{34}H_{35}N_5O_5S$ (625.75)

60

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 626$.

Beispiel 122

65

3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 95°C (Zers.)
 $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

Beispiel 123

5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-4-amidinophenyl-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 10.8 g (52.3 mMol) 5-Nitroindol-3-carbonsäure in 150 ml DMF werden bei Raumtemperatur portionsweise 16.8 g (150 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben. Nach 20 Minuten Rühren werden bei 0°C 10 ml (22.7 g, 160 mMol) Methyljodid gelöst. Ausbeute: 30 ml DMF zuge tropft. Man läßt zunächst auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt anschließend 3 Stunden auf 80°C. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan) chromatographiert. Ausbeute: 5.6 g (46% der Theorie), Schmelzpunkt: 162°C.

b) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäuremethylester. Ausbeute: 91% der Theorie, Schmelzpunkt: 275°C (Zers.).

c) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäurechlorid

Eine Lösung von 2.2 g (10 mMol) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure 70 ml Thionylchlorid in 20 ml Dichlormethan wird 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der erhaltene Rückstand wird mit Ether verrieben. Ausbeute: 1.9 g (80% der Theorie), $C_{10}H_7ClN_2O_3$ (238.67) Schmelzpunkt: 186°C Massenspektrum: $(M+H)^+ = 240, 238$.

d) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzonitril. Ausbeute: 79% der Theorie, Schmelzpunkt: > 278°C.

e) 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid in DMF. Ausbeute: 68% der Theorie, Schmelzpunkt: 144°C (Zers.).

f) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid. Ausbeute: 74% der Theorie, Schmelzpunkt: 278°C (Zers.).

g) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-4-amidinophenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. Ausbeute: 90% der Theorie, Schmelzpunkt: > 270°C (Zers.) $C_{26}H_{22}N_6O_3S$ (498.57) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

Beispiel 124

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5 a) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

14.0 g (63 mMol) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure (Beispiel 123b) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 30 ml (22 g, 215 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Stickstoff werden bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander 20.9 g (65 mMol) TBTU, 8.8 g (65 mMol) HOBt und 13.5 g (80 mMol) 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid zugegeben.
 10 Nach 2 Stunden Rühren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen.
 Ausbeute: 15.5 g (74% der Theorie),
 $C_{18}H_{14}N_4O_3$ (334.3)
 Schmelzpunkt: 264°C (DMF/Ethanol)
 Berechnet:
 15 C 64.67; H 4.22; N 16.76;
 Gefunden:
 C 64.48; H 4.45; N 16.72.

20 b) 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 123e durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid.
 Ausbeute: 82% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 208°C.

25 c) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 123f aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Benzolsulfonsäurechlorid.
 30 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{24}H_{20}N_4SO_3$ (444.52)
 Schmelzpunkt: 178°C
 Massenspektrum: $M^+ = 444$
 Berechnet:
 35 C 64.85; H 4.55; N 12.60;
 Gefunden:
 C 64.72; H 4.66; N 12.67.

40 d) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 93% der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 145°C (Zers.)
 45 $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ (461.55)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$.

Beispiel 125

50 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 90% der Theorie,
 55 Schmelzpunkt: 190°C
 $C_{24}H_{21}Cl_2N_5O_3S$ (530.44)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534, 532, 530$.

Beispiel 126

60 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 65 Ausbeute: 73% der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 290°C
 $C_{27}H_{24}N_6O_3S$ (512.60)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 127

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispielen 76 und 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 86% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 150°C

10

$C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

Beispiel 128

15

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 1.0 g (1.5 mMol) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid in 15 ml Methanol wird mit 7.5 ml 1N Natronlauge versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt danach mit Wasser. Die Reaktionslösung wird mit 1N Salzsäure auf pH 7 neutralisiert, mit Essigester versetzt und gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.

20

Ausbeute: 0.85 g (96% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 250°C (Zers.)

25

$C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$

$C_{29}H_{26}N_6O_5S \cdot H_2O$ (588.65)

Berechnet:

C 59.17; H 4.79; N 14.28;

30

Gefunden:

C 59.26; H 4.90; N 14.33.

Beispiel 129

35

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{27}H_{24}N_6O_3S$ (512.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

Beispiel 130

45

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 127 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

50

Ausbeute: 86% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 190°C

$C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

55

Beispiel 131

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

60

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 96% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 255°C

$C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$.

65

3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

5

a) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 9.5 g (40 mMol) 2-Phosphonopropionsäuretriethylester in 50 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur portionsweise 2.3 g (48 mMol) Natriumhydrid gegeben. Man läßt 30 Minuten rühren und tropft anschließend bei 15–18°C ein Lösung von 5.24 g (40 mMol) 4-Cyanobenzaldehyd zu. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird Eiswasser zugesetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Toluol/Essigester = 16 : 4 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in 60 ml Ethanol gelöst, mit 1.5 g Palladium/Kohle (5%ig) versetzt und 10 Minuten in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3.4 bar hydriert. Der nach Entfernen des Katalysators und Eindampfen erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das so erhaltene Produkt wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 6 g Natriumhydroxid, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man rührt 60 Minuten bei Raumtemperatur, säuert anschließend mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, bis zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 3.6 g (49% der Theorie),

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2)

Schmelzpunkt: 95°C

Berechnet:

25 C 69.83; H 5.85; N 7.39;

Gefunden:

C 69.59; H 5.96; N 7.20.

b) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid

30

1.9 g (10 mMol) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäure werden in 15 ml Thionylchlorid über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether verrieben. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (99% der Theorie; gelbes Öl),

35 $C_{11}H_{10}ClNO$ (207.7)

Berechnet:

C 63.61; H 4.85; N 6.74;

Gefunden:

C 63.33; H 4.96; N 6.51.

40

c) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid und anschließende katalytische Hydrierung.

45 Ausbeute: 57% der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.).

d) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

50 Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 8-Chinolinylsulfonylsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 69% der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

$C_{29}H_{24}N_4O_3S$ (508.6)

55 Berechnet:

C 68.48; H 4.75; N 11.01;

Gefunden:

C 68.70; H 4.95; N 11.05.

60

e) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 76a aus N-(8-Chinolinylsulfonyl)-3-[2-methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N-methoxycarbonylmethylamid.

65 Ausbeute: 97% der Theorie (schaumiges Produkt).

DE 197 53 522 A 1

f) 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 74% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

5

10

Beispiel 133

3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 81% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.)

$C_{33}H_{32}N_6O_6S$ (640.72)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 641$.

20

Beispiel 134

3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

25

a) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 49b durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit (4-Cyanophenoxy)-essigsäurechlorid.

Ausbeute: 19% der Theorie,

Schmelzpunkt: 250°C.

30

b) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-indolamin

35

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 82% der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C (Zers.).

40

c) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 68% der Theorie,

45

d) 3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit H_2S , Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 31% der Theorie,

Schmelzpunkt: 90°C (Zers.)

$C_{27}H_{23}N_5O_4S$ (513.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 514$.

50

55

Beispiel 135

3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

60

Hergestellt analog Beispiel 76a aus 3-(4-cyanophenoxyacetyl)-N-(8-Chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäureethylester.

Ausbeute: 86% der Theorie,

Schmelzpunkt: 198°C.

65

DE 197 53 522 A 1

b) 3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsufonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsufonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

5 Ausbeute: 16% der Theorie,
Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)
 $C_{31}H_{29}N_5O_6S$ (599.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 600$.

10 Beispiel 136

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-nitroindol

15 Hergestellt analog Beispiel 49b durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 4-Cyanophenylessigsäurechlorid.
Ausbeute: 25% der Theorie,
Schmelzpunkt: 256–258°C.

20 b) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-nitroindol.
Ausbeute: 86% der Theorie,
25 Schmelzpunkt: 130°C (Zers.).

c) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49d aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin und Iodessigsäureethylester.
30 Ausbeute: 35% der Theorie,
Schmelzpunkt: 142°C (Zers.).

d) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin

35 Hergestellt analog Beispiel 49e aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin und Valerylchlorid.
Ausbeute: 82% Ausbeute als zähes Öl.

e) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

40 Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 144°C (Zers.)
45 $C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 137

50 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 89% der Theorie,
55 Schmelzpunkt: ab 95°C (Zers.)
 $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$.

Beispiel 138

60 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

65 Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 139

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 5

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ 470. 10

Beispiel 140

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 15

Ausbeute: 98% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498. 20

Beispiel 141

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 25

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: 205°C (Zers.) 30

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 470.

Beispiel 142

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 35

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 76% der Theorie, 40

Schmelzpunkt: ab 148°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498.

Beispiel 143

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydrochlorid 45

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-3-(4-amidinophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 50

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 105°C (Zers.)

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ 470. 55

Beispiel 144

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 60

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: 227°C (Zers.)

$C_{27}H_{23}N_5O_3S$ (497.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498. 65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 145

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 46% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 190°C (Zers.)
 $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)
 10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

Beispiel 146

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
 Ausbeute: 84% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 238°C
 20 $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ (555.62).

Beispiel 147

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

25

a) 4-(2-Dimethoxyethyl)-3-nitrobenzoesäure

- Eine Lösung von 3.5 g (62 mMol) Kaliumhydroxid und 3.4 g (12 mMol) 4-(Trimethylsilylethynyl)-3-nitrobenzoesäure
 30 in 62 ml Methanol wird 20 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3.4 g (62 mMol) Eisessig und 400 ml Wasser versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan, engt die organische Phase bis zur Trockene ein und verreibt den Rückstand mit Petrolether.
 Ausbeute: 2.3 g (73% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 116–118°C
 35 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60).

b) Indol-6-carbonsäure

- 2.3 g 4-(2-Dimethoxyethyl)-3-nitrobenzoesäure werden in 100 ml Methanol gelöst und über Palladium/Kohle (5%ig)
 40 bei einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar 40 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator und engt die Reaktionslösung bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 1N Salzsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 40 Minuten auf 70°C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt, wobei das Produkt ausfällt, welches abgesaugt und getrocknet wird.
 Ausbeute: 640 mg (44% der Theorie),
 45 Schmelzpunkt: 254°C.

c) 1-Methylindol-6-carbonsäuremethylester

- Hergestellt analog Beispiel 1a aus Indol-6-carbonsäure, Kalium-tert.butylat und Methyljodid in DMSO.
 50 Ausbeute: 64% der Theorie (braunes Öl).

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-methylester

- Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methylindol-6-carbonsäuremethylester mit 3-
 55 (4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.
 Ausbeute: 74% der Theorie,

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-methylester.
 Ausbeute: 85% der Theorie.

f) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid

65

- Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure, Thionylchlorid und N-Phenylglycinethylester.
 Ausbeute: 56% der Theorie.

DE 197 53 522 A 1

g) 3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 86°C (Zers.).

Beispiel 148

3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 77% der Theorie,
Schmelzpunkt: 218°C
 $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

Beispiel 149

3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 24% Theorie (schaumiges Produkt),
 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

Beispiel 150

3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 75% der Theorie (schaumiges Produkt),
 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

Beispiel 151

3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 14% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 76°C (Zers.)
 $C_{31}H_{32}N_6O_5$ (568.64).

Beispiel 152

3-[3-(4-Aminodiphenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 42% der Theorie,
Schmelzpunkt: 85°C (Zers.)
 $C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61).

Beispiel 153

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl] 1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 154

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 70% der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)

$C_{33}H_{31}N_5O_4$ (561.65).

Beispiel 155

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid.

30 Ausbeute: 62% der Theorie,

$C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 156

35

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

a) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid

40 Unter Eiskühlung werden zu 54.3 ml konzentrierter Schwefelsäure 35 ml konzentrierter Salpetersäure gegeben. Anschließend werden unter Rühren 50 g (0.26 Mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben, so daß die Reaktionstemperatur 40°C nicht überschreitet. Es wird 6 Stunden bei 40°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 500 g Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 41 g (67% der Theorie; gelbes Öl).

45

b) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Zu einer Lösung von 1.4 g (13 mMol) N-Methylanilin in 6 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 3.2 g (13 mMol) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid getropft. Nach 35 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N Salzsäure gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und Verreiben des Rückstand mit Ether erhält man das gewünschte Produkt. Ausbeute: 3 g (75% der Theorie).

50

c) Indol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

55

Eine Lösung von 2.7 g (8.8 mMol) 4-Methyl-3-nitro-benzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid und 3.4 ml (26 mMol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml DMF wird 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml THF aufgenommen. Man hydriert bei Raumtemperatur über 0.6 g Palladium/Kohle (10%ig) für 1 Stunde bei einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 120 ml Essigester aufgenommen. Man wäscht mit verdünnter Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung und entfernt das Lösungsmittel.

60

Ausbeute: 2.1 g (83% der Theorie),

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 9 : 1).

65

d) 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Indol-6-carbonsäure, Kalium-tert.butylat und Methyljodid in DMSO.

Ausbeute: 65% der Theorie.

DE 197 53 522 A 1

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.
Ausbeute: 68% der Theorie.

5

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 20% der Theorie,
Schmelzpunkt: 194°C (Zers.).

10

Beispiel 157

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

15

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-Nitroindol durch Alkylierung mit Methyljodid, Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionylchlorid, katalytische Hydrierung, Alkylierung mit Iodessigsäureethylester und Acylierung mit Buttersäurechlorid.
Ausbeute: 45% der Theorie,
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 9 : 1)
C₂₇H₃₂N₄O₄ (476.58).

20

25

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 77°C (Zers.)
R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1).

30

Beispiel 158

35

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
R_F-Wert: 0.06 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 449
C₂₅H₂₈N₄O₄ (448.53).

40

45

Beispiel 159

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 44% der Theorie,
R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 95°C (Zers.)
C₂₈H₃₄N₄O₄ (490.61).

50

55

Beispiel 160

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
R_F-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 161°C
C₂₆H₃₀N₄O₄ (462.55).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 161

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 63% der Theorie,
R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 80°C
10 C₂₉H₃₆N₄O₄ (504.64).

Beispiel 162

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 97% der Theorie,
C₂₇H₃₂N₄O₄ (476.58)
20 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477.

Beispiel 163

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 52% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: 127°C
C₃₀H₃₆N₄O₄ (516.65).

Beispiel 164

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
40 Ausbeute: 99% der Theorie,
C₂₈H₃₂N₄O₄ (488.59)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 489.

Beispiel 165

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
50 Ausbeute: 56% der Theorie,
C₃₁H₃₈N₄O₄ (530.67)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 531.

Beispiel 166

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 126°C
C₂₉H₃₄N₄O₄ (502.62).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 167

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

C₃₀H₃₀N₄O₄ (510.60).

10

Beispiel 168

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 15

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

C₂₈H₂₆N₄O₄ (482.54).

20

Beispiel 169

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 25

Ausbeute: 58% der Theorie,

R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)

Schmelzpunkt: 96°C

C₃₂H₃₂N₄O₆ (568.64).

30

Beispiel 170

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-[(2-hydroxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid 35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 40

Ausbeute: 41% der Theorie,

C₂₉H₂₆N₄O₆ (526.55)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 527.

40

Beispiel 171

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid 45

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 50

Ausbeute: 18% der Theorie (zerfließlicher Feststoff),

C₂₉H₂₉N₅O₄ (511.59)

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1).

50

Beispiel 172

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid 55

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 60

Ausbeute: 85% der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C

C₂₇H₂₅N₅O₄ (483.53).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 173

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 69°C

10 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59).

Beispiel 174

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92% der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53).

Beispiel 175

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

30 Ausbeute: 42% der Theorie,

R_F -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)

$C_{33}H_{31}N_5O_4$ (561.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 562$.

35

Beispiel 176

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

40

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

$C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

45

Beispiel 177

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

55 $C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

Beispiel 178

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

65 Ausbeute: 84% der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 179

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 99% der Theorie,

$C_{23}H_{28}N_4O_3S$ (440,57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 441$.

10

Beispiel 180

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 15

Ausbeute: 73% der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_4O_3S$ (460,56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 461$.

20

Beispiel 181

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 25

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 192–194°C (Zers.)

$C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_3S$ (529,45)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533, 531, 529$.

30

Beispiel 182

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylnsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylnsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 230°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3S$ (511,61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

40

Beispiel 183

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3S$ (511,61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

50

Beispiel 184

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid

55

Hergestellt analog Beispiel 79 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat. 60

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 125°C (Zers.)

$C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597,70)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 185

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 89% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 210°C (Zers.)

10 $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

Beispiel 186

15 3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethylester.

20 Ausbeute: 78% der Theorie

Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)

$C_{34}H_{33}N_5O_7S$ (655.74)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 656$.

Beispiel 187

3-[3-[4-(N-Benzoyloxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

30 Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäurebenzylester.

Ausbeute: 69% der Theorie

Schmelzpunkt: ab 96°C (Zers.)

$C_{40}H_{37}N_5O_7S$ (731.83)

35 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 732$.

Beispiel 188

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 83% der Theorie,

45 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 17 : 3)

$C_{33}H_{33}N_5O_5S$ (611.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 612$.

Beispiel 189

50 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

55 Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 180°C

$C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

60

Beispiel 190

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

65

a) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester

Einer Lösung von 51.0 g (0.25 Mol) eines Gemisch aus 5- und 6-Nitro-1-methyl-3-indolaldehyd und 8.1 g (25 mMol) Tetrabutylammoniumbromid in 1 l Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 51 g (0.33 Mol) Kaliumperman-

ganat zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester und Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Phase wird anschließend mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Essigester gewaschen. Dieses Rohprodukt (26 g) wird in 350 ml Methanol suspendiert und bei -30°C mit 17.5 ml (0.24 Mol) Thionylchlorid versetzt. Man rührt 2 Stunden bei -30°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 10 ml konzentrierter Schwefelsäure zugegeben, und es wird 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird Eiswasser zugesetzt, mit Dichlormethan/Methanol (10 : 1) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 3 : 2) chromatographiert.

Ausbeute: 3.6 g (13% der Theorie),

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (234.2)

Schmelzpunkt: 207°C

Berechnet:

C 56.41; H 4.30; N 11.96;

Gefunden:

C 56.22; H 4.35; N 11.94.

b) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure

3.60 g (15.3 mMol) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml 4N Natronlauge bei 80°C eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml 4N Salzsäure zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.3 g (92% der Theorie),

Schmelzpunkt: 291°C (Zers.).

c) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 124a aus 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU und HOBT.

Ausbeute: 97% der Theorie,

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (334.3)

Schmelzpunkt: 262°C

Berechnet:

C 64.67; H 4.22; N 16.76;

Gefunden:

C 64.43; H; 4.43 N 16.80.

d) 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 124b durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid.

Ausbeute: 92% der Theorie,

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (304.4)

Schmelzpunkt: 206°C

Berechnet:

C 71.04; H 5.30; N 18.41;

Gefunden:

C 70.55; H 5.46; N 18.00.

e) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 124c aus 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 272°C .

f) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 124d durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ (512.60)

Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 513$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 191

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 130 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 79% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

10 $C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

Beispiel 192

15 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 85% der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

$C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$.

Beispiel 193

25

3-(4-Amidinophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

a) 5-Brom-1-methylindol

30 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Bromindol und Methyljodid.

Ausbeute: 99% der Theorie,

b) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol

35 Hergestellt analog Beispiel 136 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 5-Brom-1-methylindol mit 4-Cyanophenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 26% der Theorie,

Schmelzpunkt: 190–191°C.

40

c) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63% der Theorie,

45 Schmelzpunkt: 246°C (Zers.)

$C_{18}H_{16}BrN_3O$ (370.25)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372, 370$.

Beispiel 194

50

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester

55 Zu einer Suspension von 100 g (0.57 Mol) Indol-3-carbonsäuremethylester in 500 ml Eisessig werden bei 15°C zügig 500 ml konzentrierter Salpetersäure zugetropft. Man rührt 6 Stunden bei 4°C und läßt die Reaktionsmischung anschließend bei 8°C stehen. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und mit 50%iger Essigsäure, Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 55.5 g (44% der Theorie),

60 Schmelzpunkt: 265°C.

b) 6-Nitroindol-3-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 190b durch Verseifung von 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester.

65 Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 273°C.

DE 197 53 522 A 1

c) 6-Nitroindol

49.7 g (241 mMol) 6-Nitroindol-3-carbonsäure und 250 ml Chinolin werden 2.5 Stunden auf 143°C erhitzt, anschließend 0.5 Stunden auf 172°C. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen und Trocknen erhält man die gewünschte Verbindung. 5
Ausbeute: 37.0 g (94% der Theorie),
Schmelzpunkt: 140–144°C.

d) 1-Methyl-6-nitroindol 10

Zu einer Lösung von 37.0 g (228 mMol) 6-Nitroindol und 77.5 g (228 mMol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 250 ml Dichlormethan werden bei 15°C 117 ml 50%ige Natronlauge und 21.5 ml (342 mMol) Methyljodid gegeben. Man rührt eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur und wäscht die Reaktionslösung anschließend mit Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 2 : 1) chromatographiert. 15
Ausbeute: 37.9 g (94% der Theorie),
Schmelzpunkt: 80–82°C.

e) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol 20

Hergestellt analog Beispiel 136a durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-6-nitroindol mit 4-Cyanophenylsigsäurechlorid. 25
Ausbeute: 44% der Theorie,
Schmelzpunkt: 235°C.

f) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin 25

Hergestellt analog Beispiel 136b durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol. 30
Ausbeute: 62% der Theorie,
Schmelzpunkt: 185–190°C.

g) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 136c durch Alkylierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin mit Iodesigsäureethylester. 35
Ausbeute: 93% der Theorie,
Schmelzpunkt: 140–145°C.

h) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin 40

Hergestellt analog Beispiel 136d aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin und Pyridin-2-carbonsäurechlorid. 45
Ausbeute: 61% der Theorie,
Schmelzpunkt: 148–150°C.

i) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid 45

Hergestellt analog Beispiel 136e durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 50
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 160°C
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 195 55

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 60
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 242°C
 $C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$. 65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 196

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 72% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 120°C
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 197

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 238°C
20 $C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 198

- 25 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridiniocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

a) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridiniocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid

- 30 Eine Lösung von 960 mg (2.0 mMol) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin in 20 ml Acetonitril werden mit 0.38 ml (6.0 mMol) Methyljodid versetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 60°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und verreibt den Rückstand mit Ether.
Ausbeute: 1.2 g (99% der Theorie),
Schmelzpunkt: 215°C.

- 35 b) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridiniocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridiniocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
40 Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 180°C
 $C_{29}H_{30}N_5O_4$ (512.27)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

45

Beispiel 199

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-(8-chinolylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispielen 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200°C
 $C_{27}H_{23}N_5O_3S$ (497.58)
55 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 200

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 40% der Theorie,
Schmelzpunkt: 160°C (Zers.)
65 $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 201

3-[2-(4-Amidinophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 3-[2-(4-Cyanophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Eine Lösung von 1.27 g (2.64 mMol) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin in 50 ml Aceton wird mit 1.37 g (9.89 mMol) Kaliumcarbonat und 0.44 ml (3.96 mMol) Bromessigsäureethylester versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert anschließend vom Unlöslichen ab und engt den Rückstand bis zur Trockene ein, welcher anschließend an Kieselgel (Essigester/Petrolether = 2 : 1) chromatographiert wird.

Ausbeute: 41% der Theorie,

Schmelzpunkt: 225–230°C

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 652.

b) 3-[2-(4-Amidinophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-[2-(4-Cyanophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C (Zers.)

C₃₅H₃₅N₅O₇S (669.76)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 670.

Beispiel 202

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylnylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 235°C

C₂₉H₂₅N₅O₅S (555.62)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 556.

Beispiel 203

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnylsulfonyl)-1-ethyl-5-indolamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnylsulfonyl)-1-ethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 28% der Theorie,

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9 : 1)

C₂₉H₂₇N₅O₃S (525.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526.

Beispiel 204

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnylsulfonyl)-1-propyl-5-indolamin

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylnylsulfonyl)-1-propyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 13% der Theorie,

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5 : 1)

C₃₀H₂₉N₅O₃S (539.66)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 540.

Beispiel 205

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 56% der Theorie,

Schmelzpunkt: 214–215°C

DE 197 53 522 A 1

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 1.6 ml (10 mMol) 5-Nitroindol in 20 ml DMSO werden über einen Zeitraum von einer Stunde portionsweise bei Raumtemperatur 0.48 ml (10 mMol) Natriumhydrid (55%ig in Paraffin) gegeben. Anschließend werden 2.7 ml (10 mMol) 4-(3-Iodpropyl)-benzonitril zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Reaktionslösung auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Verreiben mit Petrolether/Ether (5 : 1) erhält man die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 0.9 ml (30% der Theorie).

d) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol. Ausbeute: 99% der Theorie.

e) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin und Benzolsulfonsäurechlorid. Ausbeute: 55% der Theorie.

f) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75b durch Umsetzung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 6% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 117°C (Zers.)

$C_{24}H_{24}N_4O_2S$ (432.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$.

Beispiel 210

1-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

a) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Nitroindol, Bromessigsäureethylester und Kalium-tert.butylat.

Ausbeute: 81% der Theorie,

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Cyclohexan = 4 : 1).

b) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol.

Ausbeute: 85% der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 9.3 ml (42.2 mMol) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol in 100 ml THF und 20 ml DMF werden 8.2 ml (50.2 mMol) CDI gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5.9 ml (50.2 mMol) 4-Aminobenzonitril zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Dichlormethan auf und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 4.8 ml (35% der Theorie).

d) 1-(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol.

Ausbeute: 96% der Theorie.

e) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 50% der Theorie.

f) 1-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 54% der Theorie,
R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9 : 1)
C₂₆H₂₂N₆O₃S (498.57)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499.

5

Beispiel 211

1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

10

a) 1-(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 209c aus 2,3-Dimethyl-5-nitroindol, Natriumhydrid und 4-Cyanobenzylbromid in DMF.

Ausbeute: 87% der Theorie,

C₁₈H₁₅N₃O₂ (305.34)

15 Schmelzpunkt: 204–206°C

Berechnet:

C 70.81; H 4.95; N 13.76;

Gefunden:

C 70.54; H 4.92; N 13.72.

20

b) 1-(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol.

25 Ausbeute: 99% der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und Benzolsulfonsäurechlorid.

30

Ausbeute: 81% der Theorie.

d) 1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

35 Hergestellt analog Beispiel 209f durch Umsetzung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 43% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200–210°C (Zers.)

C₂₄H₂₄N₄O₂S × HCl × H₂O (487.03)

40 Berechnet:

C 59.19; H 5.59; N 11.50; S 6.58;

Gefunden:

C 59.51; H 5.55; N 11.33; S 6.35.

45

Beispiel 212

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog den Beispielen 209 und 21 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

50

Ausbeute: 34% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 118°C (Zers.)

C₂₆H₂₈N₄O₂S (460.60).

55

Beispiel 213

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

60

Ausbeute: 5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)

C₂₉H₂₉N₅O₂S (511.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 214

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

5

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{32}H_{33}N_5O_4S$ (583.72)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

Beispiel 215

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

15

a) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 4.4 ml (23 mMol) 2,3-Dimethylindol und 80 mg (0.23 mMol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat in 280 ml Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur 2.15 ml (54 mMol) gepulvertes Natriumhydroxid und 6.5 ml (34 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid und rührt anschließend 1.5 Stunden. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung.

20

Ausbeute: 4.4 ml (55% der Theorie).

25

b) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 80% der Theorie.

30

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

35

Ausbeute: 60% der Theorie.

d) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

40

Ausbeute: 3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C

$C_{29}H_{27}N_5O_3S$ (525.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

45

Beispiel 216

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

50

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{33}H_{33}N_5O_5S$ (611.73).

55

Beispiel 217

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

60

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

65

DE 197 53 522 A 1

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

5

Beispiel 218

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

10 Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

15

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

20

Beispiel 219

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

30

Herstellung

35

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

40

Beispiel 220

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

50

Herstellung

55

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

60

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 221

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg	5
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	50,0 mg	
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>160,0 mg</u>	10

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt. 15

Beispiel 222

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	30,0 mg	25
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg	
	<u>430,0 mg</u>	

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt. 30

Beispiel 223

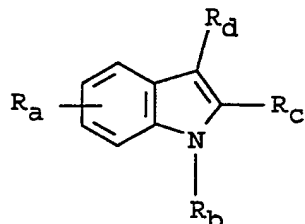
Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg	40
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg	
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg	
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg	
	<u>2000,0 mg</u>	45

Patentansprüche

1. Substituierte Indole der allgemeinen Formel



, (I)

in der

R_a ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe oder eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder

- Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,
- 5 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,
- 10 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste R₃ und R₄ vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder
- 15 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
- R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder
- 20 R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,
- einer der Reste R₆ oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und
- 25 der andere der Reste R₆ oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
- A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
- 30 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der
- R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo absaltbaren Rest bedeutet, darstellen,
- 35 und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,
- deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.
2. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- R_a ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₃N-Gruppe, in denen
- 35 R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
- eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 40 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,
- eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 45 eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,
- eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,
- 50 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,
- 55 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
- R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder
- 60 R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,
- einer der Reste R₆ oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, und
- 65 der andere der Reste R₆ oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
- A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
- R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

- R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,
und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
3. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
R_a in 5- oder 6-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen
R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl-
gruppe,
eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-
Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder
Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte
Phenylgruppe,
eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-,
Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige
Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen
Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,
R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-
C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-
oder Di-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,
R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexame-
thyleniminogruppe,
R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend er-
wähnten Bedeutungen besitzt,
einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe sub-
stituiert sein kann, und
der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe
substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methy-
lengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-,
-CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauer-
stoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo abspaltbare Gruppe bedeutet, darstellen,
und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere,
deren Stereoisomere und deren Salze.
4. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
R_a in 5-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen
R₃ eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridi-
nyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome
ein Phenylring ankondensiert sein kann,
R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-
oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend er-
wähnten Bedeutungen besitzt,
R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe und
R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
A eine -COCH₂- oder -COCH₂CH₂-Gruppe und
R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe bedeutet, darstellen,
und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere,
deren Stereoisomere und deren Salze.
5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine
R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält.
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d
eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder meh-
reren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-
C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die
Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte
Serinproteasen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemi-
schem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-
C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder
Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine durch die NH₂-C(=NH)-Gruppe
substituierte Phenylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der all-
gemeinen Formel

in denen

R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b oder R_d eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R_2 -A-Gruppe, in der

A wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist und R_2 eine Cyanophenylgruppe darstellt,

X_3 eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, X_4 ein Wasserstoffatom und Y eine C_{1-3} -Alkyl- oder R_3R_4N -Gruppe oder

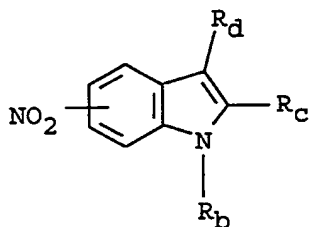
X_3 eine R_4NH -Gruppe, X_4 eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder R_6 -Gruppe, wobei R_3 und R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und R_6 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_3 in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen besitzt, und

Y eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes X_4 auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und

erforderlichenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt

oder erforderlichenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, mit einem entsprechenden Halogen-carbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (XVII)

in der

R_b bis R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinylstickstoffatom enthält, mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quarternisiert wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, mittels Dehalogenierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendet er Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.